

PCT

ORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

|  |           |   |
|--|-----------|---|
| (51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :<br><b>A61K 31/44</b> | <b>A1</b> | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 98/13043</b><br>(43) Internationales<br>Veröffentlichungsdatum: 2. April 1998 (02.04.98) |
|--|-----------|---|

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/05069

(22) Internationales Anmeldedatum: 16. September 1997  
(16.09.97)

(30) Prioritätsdaten:  
196 39 817.7 27. September 1996 (27.09.96) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):  
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];  
Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BOHN, Manfred [DE/DE];  
Schweriner Weg 10, D-65719 Hofheim (DE). KRAEMER,  
Karl, Theodor [DE/DE]; Im Buchenhain 37, D-63225 Lan-  
gen (DE). MARKUS, Astrid [DE/DE]; Sulzbacher Strasse  
6, D-65835 Liederbach (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, HU,  
ID, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, TR,  
UA, US, YU, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI  
Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE,  
SN, TD, TG).

**Veröffentlicht**

*Mit internationalem Recherchenbericht.*

*Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen  
Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen  
eintreffen.*

(54) Title: USE OF 1-HYDROXY-2-PYRIDONES FOR THE TREATMENT OF SKIN DISEASES

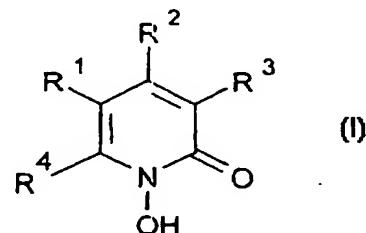
(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON 1-HYDROXY-2-PYRIDONEN ZUR BEHANDLUNG VON HAUTINFEKTIONEN

**(57) Abstract**

Compounds of the formula (I) are suitable for producing pharmaceuticals for topical treatment of skin diseases caused by fungi or bacteria.

**(57) Zusammenfassung**

Verbindungen der Formel (I) eignen sich zur Herstellung von Arzneimitteln zur topischen Behandlung von Hautinfektionen, die durch Pilze und Bakterien verursacht werden.



# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

|    |                              |    |                                   |    |   |    |                                |
|----|------------------------------|----|-----------------------------------|----|---|----|--------------------------------|
| AL | Albanien                     | ES | Spanien                           | LS | Lesotho   | SI | Slowenien                      |
| AM | Armenien                     | FI | Finnland                          | LT | Litauen   | SK | Slowakei                       |
| AT | Österreich                   | FR | Frankreich                        | LU | Luxemburg                                       | SN | Senegal                        |
| AU | Australien                   | GA | Gabun                             | LV | Lettland  | SZ | Swasiland                      |
| AZ | Aserbaidschan                | GB | Vereinigtes Königreich            | MC | Monaco  | TD | Tschad                         |
| BA | Bosnien-Herzegowina          | GE | Georgien                          | MD | Republik Moldau                                 | TG | Togo                           |
| BB | Barbados                     | GH | Ghana                             | MG | Madagaskar                                      | TJ | Tadschikistan                  |
| BE | Belgien                      | GN | Guinea                            | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan                   |
| BF | Burkina Faso                 | GR | Griechenland                      |    |   | TR | Türkei                         |
| BG | Bulgarien                    | HU | Ungarn                            | ML | Mali  | TT | Trinidad und Tobago            |
| BJ | Benin                        | IE | Irland                            | MN | Mongolei  | UA | Ukraine                        |
| BR | Brasilien                    | IL | Israel                            | MR | Mauretanien                                     | UG | Uganda                         |
| BY | Belarus                      | IS | Island                            | MW | Malawi  | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada                       | IT | Italien                           | MX | Mexiko  | UZ | Usbekistan                     |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan                             | NE | Niger   | VN | Vietnam                        |
| CG | Kongo                        | KE | Kenia                             | NL | Niederlande                                     | YU | Jugoslawien                    |
| CH | Schweiz                      | KG | Kirgisistan                       | NO | Norwegen  | ZW | Zimbabwe                       |
| CI | Côte d'Ivoire                | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | NZ | Neuseeland                                      |    |                                |
| CM | Kamerun                      |    |                                   | PL | Polen   |    |                                |
| CN | China                        | KR | Republik Korea                    | PT | Portugal  |    |                                |
| CU | Kuba                         | KZ | Kasachstan                        | RO | Rumänien  |    |                                |
| CZ | Tschechische Republik        | LC | St. Lucia                         | RU | Russische Föderation                            |    |                                |
| DE | Deutschland                  | LI | Liechtenstein                     | SD | Sudan   |    |                                |
| DK | Dänemark                     | LK | Sri Lanka                         | SE | Schweden  |    |                                |
| EE | Estland                      | LR | Liberia                           | SG | Singapur  |    |                                |

Verwendung von 1-Hydroxy-2-pyridonen zur Behandlung von Hautinfektionen

Infektionen der Haut werden im überwiegenden Maße durch hautpathogene Bakterien oder Pilze hervorgerufen. Ihre Behandlung erfolgt - in Abhängigkeit vom jeweiligen Erreger - entweder mit antibakteriellen oder mit antimykotischen Mitteln.

Staphylokokken und Streptokokken sind in ca. 70 % aller Fälle Ursache von bakteriellen Infektionen der Haut. Als weiterer wichtiger Erreger von bakteriellen Hautinfektionen sind *Proteus* sp. zu nennen. Andere aerob und anaerob wachsende Bakterien wie Enterokokken, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* und Klebsiellen kommen als Erreger von Hautinfektionen weitaus seltener in Frage.

Hefen dagegen haben als Erreger von Hautinfektionen in jüngerer Zeit deutlich an Bedeutung gewonnen, insbesondere bei Immunsupprimierten, bei denen die mucocutane und systemische Ausbreitung der Hefen ein therapeutisches Problem darstellen können.

Da Bakterien in der Regel keine nennenswerte Keratinaseaktivität, die zum Angen der Infektion erforderlich ist, besitzen, sind Pilzinfektionen häufig Ausgangspunkt für das Entstehen von bakteriellen Sekundärinfektionen.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher Substanzen, die zur topischen Behandlung sowohl von Pilzinfektionen als auch von bakteriellen Infektionen der Haut geeignet sind. Topische Breitspektrumantimikotika gemäß der vorliegenden Erfindung standen bislang als Monopräparate für die Behandlung von Hautinfektionen nicht zur Verfügung.

Bei der Auswahl von Mitteln zur antibakteriellen Therapie müssen u.a. insbesondere Resistenzentwicklungen berücksichtigt werden. Vor allem bei längerer Behandlung

ist durch Wundabstriche das Erregerspektrum zu bestimmen und sein Verhalten gegenüber den zur Anwendung kommenden Mitteln zu kontrollieren. Weiterhin muß auf Kontaktsensibilisierungen und Unverträglichkeitsreaktionen geachtet werden. Vor allem bei Neomycin und Gentamycin, die seit vielen Jahren in der Behandlung von Hautinfektionen verwendet werden, ist die Allergisierungsgefahr hoch.

Für die überaus häufigen Staphylokokkeninfekte der Haut werden häufig neben Gentamycin, auch Erythromycin und Clindamycin eingesetzt. Sie kommen sowohl lokal, vorwiegend in der Aknetherapie, als auch systemisch zur Anwendung.

Bedingt durch die seit vielen Jahren ausgeübte systemische Anwendung haben sich jedoch sowohl gegenüber Gentamycin als auch gegenüber Erythromycin und Clindamycin im hohen Maße - selbst gegen moderne Gyrasehemmer, wie z.B. Ofloxacin - therapieresistente Bakterienstämme entwickelt. In einer retrospektiven Studie wurde von Th. Forssman et al. (H + G Band 69, Heft 12, 1994, S. 828 - 832) die Antibiotika-Resistenz von *Propionibacterium acnes* und *Staphylococcus epidermidis* bei Aknepatienten, die antibiotisch vorbehandelt waren, analysiert.

Die Untersuchungen zeigen, daß bezüglich der Propionibakterien gegen Erythromycin in 36 % und gegen Clindamycin in 11 % der Fälle Resistenzen gefunden wurden. Bei *Staphylococcus epidermidis* wurden gegen Erythromycin in 90 % und gegen Clindamycin in 40 % der Fälle Resistenzen festgestellt.

Auch gibt die steigende Anzahl von Resistenzen von Enterokokken gegenüber Gentamycin (bis zu 50 % in Isolaten verschiedener Zentren) zu Bedenken Anlaß, zumal die gleichen Stämme auch gegen viele andere Substanzen, einschließlich Vancomycin, resistent sind (Martindale 30. Ausgabe, 1993, S. 171,2).

Das gleiche Problem besteht bei Gentamycin resistenten *Staphylococcus aureus* Stämmen, die in der Regel auch gegen Methicillin und Ofloxacin unempfindlich sind (Martindale 30. Ausgabe, 1993, S. 171,2 / eigene Untersuchungen).

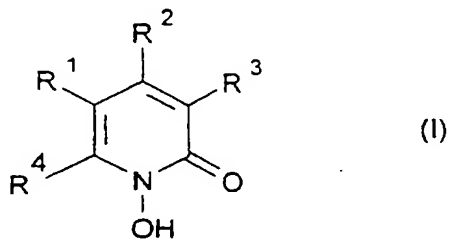
Es ist ferner aus der Literatur bekannt, daß sich unter den herkömmlichen Antibiotika im zunehmenden Maße Kreuzresistenzen entwickeln. So wurde u.a. bei Patienten, die nur mit Erythromycin vorbehandelt waren, in 20 % der Fälle auch eine Resistenz gegenüber Clindamycin beobachtet.

Aus den geschilderten Gründen heraus gilt es heute nicht mehr als Therapiestandard, systemisch zur Anwendung kommende Antibiotika auch topisch einzusetzen.

Auf der Suche nach einem neuen Therapiestandard für topisch anzuwendende antibiotisch wirksame Substanzen wurde nun überraschend gefunden, daß sich Substanzen aus der Klasse der 1-Hydroxy-2-pyridone, die bislang ausschließlich als Antimykotika Eingang in die Therapie gefunden haben, auch ausgezeichnet zur topischen Behandlung von bakteriellen Hautinfektionen eignen.

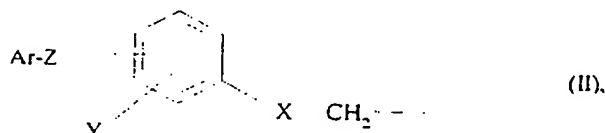
In neueren Versuchen konnte nämlich gezeigt werden, daß 1-Hydroxy-2-pyridone gegenüber den bei Hautinfektionen vorkommenden Bakterienarten, insbesondere auch gegen antibiotikaresistente Stämme, ein lückenloses Wirkspektrum aufweisen. In Kombinationen mit den bereits bekannten antimykotischen Eigenschaften der 1-Hydroxy-2-pyridone ist dies für die erfolgreiche Behandlung von Hautinfektionen ein außerordentlich wichtiger Befund, da die bislang obligate Bakterienidentifizierung mit anschließender Resistenzprüfung bei Behandlung mit den erfindungsgemäßen Substanzen nicht mehr erforderlich ist, was letztendlich auch unter anderem zu einer wesentlichen Reduzierung der Behandlungskosten führt.

Die Erfindung betrifft daher die Verwendung von 1-Hydroxy-2-pyridonen der Formel I,



worin  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$ , die gleich oder verschieden sind, Wasserstoffatom oder Alkyl mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, und

$R^4$  einen gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 6 bis 9 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel II bedeutet



wobei

X S oder O bedeutet,

Y Wasserstoffatom oder bis zu 2 Halogenatome wie Chlor und/oder Brom bedeutet,

Z eine Einfachbindung oder die zweiwertigen Reste O, S,  $-CR^2-$  ( $R = H$  oder  $(C_1-C_4)$ -Alkyl) oder andere zweiwertige Reste mit 2 - 10 kettenförmig verknüpften C- und gegebenenfalls O- und/oder S-Atomen, wobei - wenn die Reste 2 oder mehr O- und/oder S-Atome enthalten - letztere durch mindestens 2 C-Atome voneinander getrennt sein müssen und wobei 2 benachbarte C-Atome auch durch eine Doppelbindung miteinander verknüpft sein können und die freien Valenzen der C-Atome durch H und/oder  $(C_1-C_4)$ -Alkylgruppen abgesättigt sind, bedeutet,

Ar ein aromatisches Ringsystem mit bis zu zwei Ringen, das durch bis zu drei Reste aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Methoxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert sein kann, bedeutet, in freier oder in Salz-Form,

zur Herstellung eines Arzneimittels zur topischen Behandlung von Hautinfektionen, die durch Pilze und Bakterien verursacht werden.

In den Resten "Z" sind die C-Kettenglieder vorzugsweise  $CH_2$ -Gruppen. Wenn die  $CH_2$ -Gruppen durch  $C_1-C_4$ -Alkylgruppen substituiert sind, sind  $CH_3$  und  $C_2H_5$

bevorzugte Substituenten. Beispielhafte Reste "Z" sind:

-O-, -S-, -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- (m = 2 - 10), -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>S-,  
 -SCH<sub>2</sub>-, -SCH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>O-, -O-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>O-,  
 -OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-,  
 -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S- oder  
 -S-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-.

Der Rest "S" bedeutet Schwefelatom, der Rest "O" bedeutet Sauerstoffatom. Der Begriff "Ar" bedeutet Phenyl oder kondensierte Systeme wie Naphthyl, Tetrahydronaphthyl und Indenyl, sowie isolierte Systeme wie solche, die sich vom Biphenyl, Diphenylalkanen, Diphenylethern und Diphenylthioethern ableiten.

In der Formel I ist der Kohlenwasserstoff-Rest R<sup>4</sup> ein Alkyl- oder Cyclohexylrest, der auch über eine Methylen- oder Äthylengruppe an den Pyridonring gebunden sein oder einen Endomethylgruppe enthalten kann. R<sup>4</sup> kann auch einen aromatischen Rest darstellen, der jedoch vorzugsweise über wenigstens ein aliphatisches C-Atom an den Pyridonrest gebunden ist.

Wichtige Vertreter der durch die Formel I charakterisierten Verbindungsklasse sind:

6-[4-(4-Chlor-phenoxy)-phenoxy-methyl]-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridon, 6-[4-(2,4-Dichlor-phenoxy)-phenoxy-methyl]-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridon, 6-(Biphenyl-4-oxy-methyl)-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridon, 6-(4-Benzyl-phenoxy-methyl)-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridon, 6-[4-(2,4-Dichlorbenzyloxy)-phenoxy-methyl]-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridon, 6-[4-(4-Chlor-phenoxy)-phenoxy-methyl]-1-hydroxy-3,4-dimethyl-2-pyridon, 6-[4-(2,4-Dichlor-benzyl)-phenoxy-methyl]-1-hydroxy-3,4-dimethyl-2-pyridon, 6-[4-(Cinnamyloxy)-phenoxy-methyl]-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridon, 1-Hydroxy-4-methyl-6-[4-(4-trifluormethyl-phenoxy)-phenoxy-methyl]-2-pyridon, 1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2-pyridon, 1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2-pyridon, 1-Hydroxy-4-methyl-6-n-hexyl-, -6-iso-hexyl-, -6-n-heptyl- oder -6-iso-heptyl-

2-pyridon, 1-Hydroxy-4-methyl-6-octyl- oder -6-iso-octyl-2-pyridon, insbesondere 1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexylmethyl- oder -6-cyclohexylethyl-2-pyridon, wobei der Cyclohexylrest jeweils auch einen Methylrest tragen kann, 1-Hydroxy-4-methyl-6-(2-bicyclo[2,2,1]heptyl)-2-pyridon, 1-Hydroxy-3,4-dimethyl-6-benzyl- oder -6-dimethylbenzyl-2-pyridon oder 1-Hydroxy-4-methyl-6-( $\beta$ -phenyl-ethyl)-2-pyridon.

Der Begriff "gesättigt" bezeichnet hierbei solche Reste, die keine aliphatischen Mehrfachbindungen, also keine ethylenischen oder acetylenischen Bindungen enthalten. Unter dem Begriff "topisch" wird die lokale Wirkung auf der Haut verstanden. Der Begriff "Pilz" bedeutet alle chlorophyllfreie Zellen mit Cellulose oder Chitin in den Zellwänden, die Chromosomen im Zellkern enthalten. Zu den Pilzen gehören insbesondere Hefe, Schimmelpilze, Haut-, Haar- und Sproßpilze. Der Begriff "Bakterien" bedeutet Mikroorganismen mit heterotrophen oder autotrophen Stoffwechsel, die keinen Chromosomenkern aufweisen. Zu den Bakterien gehören Gram positive und Gram negative Mikroorganismen, insbesondere solche die auf der Hautoberfläche von Menschen oder Tieren wachsen können, beispielsweise hautpathogenen Bakterien aus den Gattungen Staphylokokken, Streptokokken, Corynebakterien, Propionibakterien und Proteus sowie andere aerob und anaerob wachsende Bakterien wie Enterokokken, Escherichia coli, Pseudomonas und Klebsiellen. Der Begriff "Antibiotikaresistenz" bedeutet die Eigenschaft von Mikroorganismen gegen die therapeutisch erreichbare Wirkstoffkonzentration eines Wirkstoffs unempfindlich zu sein.

Die obengenannten Verbindungen der Formel I können sowohl in freier Form als auch als Salze eingesetzt werden, die Verwendung in freier Form ist bevorzugt.

Kommen organische Basen zur Anwendung, so werden vorzugsweise schwere flüchtige Basen eingesetzt, beispielsweise niedrigmolekulare Alkanolamine wie Ethanolamin, Diethanolamin, N-Ethylethanolamin, N-Methyl-diethanolamin, Triäthanolamin, Diethylamino-ethanol, 2-Amino-2-methyl-n-propanol, Dimethylaminopropanol, 2-Amino-2-methyl-propandiol, Tri-isopropanolamin. Als



weitere schwerer flüchtige Basen seien beispielsweise erwähnt Ethylendiamin, Hexametylendiamin, Morpholin, Piperidin, Piperazin, Cyclohexylamin, Tributylamin, Dodecylamin, N,N-Dimethyl-dodecylamin, Stearylamin, Oleylamin, Benzylamin, Dibenzylamin, N-Ethylbenzylamin, Dimethylstearylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperazin, 4-Methylcyclohexylamin, N-Hydroxyethyl-morpholin. Auch die Salze quartärer Ammoniumhydroxide wie Trimethylbenzyl-ammonium-hydroxid, Tetramethylammoniumhydroxid oder Tetraethylammoniumhydroxid können verwendet werden, ferner Guanidin und seine Abkömmlinge, insbesondere seine Alkylierungsprodukte. Es ist jedoch auch möglich, als Salzbildner beispielsweise niedrigmolekulare Alkylamine wie Methylamin, Ethylamin oder Triethylamin einzusetzen. Auch Salze mit anorganischen Kationen, beispielsweise Alkalisalze, insbesondere Natrium-, Kalium- oder Ammonium-Salze, Erdalkalisalze wie insbesondere das Magnesium- oder Calciumsalz, sowie Salze mit zwei- bis vierwertigen Kationen, beispielsweise das Zink-, Aluminium- oder Zirkon-Salz kommen für die erfindungsgemäß einzusetzenden Verbindungen in Betracht.

Die in den Zubereitungen einzusetzenden Wirkstoffe der Verbindung der Formel I können beispielsweise nach Verfahren gemäß US 2 540 218 hergestellt werden.

Für den erfindungsgemäßen Einsatz der genannten Verbindungen kommen flüssige bis halbfeste pharmazeutische Zubereitungen in Betracht, insbesondere Lösungen, Creme-, Salben- und Gelzubereitungen, wo letztere wegen ihrer erhöhten Wirkstofffreisetzung bevorzugt Verwendung finden. Die Herstellung dieser Zubereitungen erfolgt in an sich bekannter Weise unter Zugabe des erfindungsgemäß eingesetzten Wirkstoffs. Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können von den oben genannten 1-Hydroxy-2-pyridonen eine Verbindung oder auch mehrere in Kombination enthalten.

In den erfindungsgemäßen Zubereitungen wird der Wirkstoff in Mengen eingearbeitet, die üblicherweise zwischen etwa 0,1 und etwa 5 %, vorzugsweise zwischen 0,5 und 1 %, liegen.

Mit den erfindungsgemäßen Arzneimitteln läßt sich bei der topischen Behandlung von Infektionen der Haut eine durchgreifende Heilung erzielen. Die erfindungsgemäßen Mittel können auch zur Behandlung der Akne, der Rosacea - eine Erkrankung noch ungeklärter Ätiologie - und von Erythrasma, einer durch *Corynebacterium minutissimum* hervorgerufene Pseudomykose der Haut, eingesetzt werden.

#### Beispiel 1

Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

|   |         |
|---|---------|
| 1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2(1H)pyridon | 0,50 %  |
| Hydroxyethylcellulose                                     | 1,50 %  |
| Polyethylenglykol-7 Glycerylcoccoat                       | 5,00 %  |
| 1,2-Propylenglykol  | 10,00 % |
| Isopropylalkohol  | 20,00 % |
| Demineralisiertes Wasser                                  | 63,00 % |

#### Beispiel 2

Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

|   |         |
|---|---------|
| 1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)pyridon    | 1,00 %  |
| Polyacrylsäurepolymer<br>(z. B. Carbomer 934 P) | 0,70 %  |
| Natriumhydroxid                                 | 0,20 %  |
| Natriumdioctylsulfosuccinat                     | 0,05 %  |
| 2-Octyldodecanol                                | 7,50 %  |
| Isopropylalkohol                                | 25,00 % |
| Demineralisiertes Wasser                        | 65,55 % |

## Beispiel 3

Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

|   |         |
|---|---------|
| 1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)pyridon  | 0,50 %  |
| Polyacrylsäurepolymer<br>(z. B. Carbomer 940) | 0,50 %  |
| Natriumhydroxid                               | 0,20 %  |
| Polyoxyethylen(20)sorbitanmonostearat         | 3,50 %  |
| Isopropylmyristat                             | 10,00 % |
| Ethanol                                       | 20,00 % |
| Demineralisiertes Wasser                      | 65,30 % |

## Beispiel 4

Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

|  |         |
|--|---------|
| 1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2(1H)-pyridon | 1,00 %  |
| Hydroxypropylcellulose                                     | 1,00%   |
| 1,2-Propylenglykol   | 2,50 %  |
| Ethanol  | 20,00 % |
| Demineralisiertes Wasser                                   | 75,50 % |

## Beispiel 5

Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

|  |         |
|--|---------|
| 1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)pyridon | 1,00%   |
| Isopropylalkohol                             | 25,00 % |
| Polyethylenglykol 400                        | 5,00 %  |
| Demineralisiertes Wasser                     | 69,00 % |

## Beispiel 6

Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

|  |         |
|--|---------|
| 1-Hydroxy-4-methyl-6-(trimethyl-pentyl)-2(1H)pyridon | 1,00%   |
| 2-Octyldocenol                                       | 5,00 %  |
| Paraffinöl   | 5,00 %  |
| Cetylalkohol   | 5,00 %  |
| Stearylalkohol                                       | 5,00 %  |
| Myristylalkohol                                      | 5,00 %  |
| Polyoxyethylen-20-sorbitanmonostearat                | 3,00 %  |
| Sorbitan monostearat                                 | 2,00 %  |
| Demineralisiertes Wasser                             | 69,00 % |

## Beispiel 7

## Wirksamkeitsprüfung

Bestimmung der antibakteriellen Wirksamkeit von 1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)pyridon gegenüber hautpathogenen Gram-positiven und Gram-negativen aeroben Bakterien.

Die Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) erfolgte im Agarverdünnungstest in Mueller-Hinton Agar. Der Wirkstoff wurde zunächst 10 %ig in Dimethylsulfoxid gelöst und anschließend in gleichen Stufen mit Agar jeweils auf das zweifache verdünnt, so daß im Endeffekt Konzentrationen zwischen 128 µg/ml und 1 µg/ml erhalten wurden. Übernachtskulturen der zu prüfenden Bakterienstämme wurden mit Flüssigmedium verdünnt und als Inokulum eingesetzt. Die Bakteriensuspensionen ( $1 \times 10^5$  cfu/ml) wurden auf die Oberfläche der wirkstoffhaltigen Agarplatten aufgetragen. Mit Ausnahme der Methicillin-resistenten Stämme von *Staphylococcus aureus* (MRSA) und *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) wurden die MHK Werte nach 24 Stunden bei 37 °C abgelesen (MRSA und MRSE: 48 Stunden bei 30 °C).

Die niedrigste Konzentration, bei der kein Wachstum zu beobachten war, wurde als MHK bezeichnet.

Die untersuchten antibiotikaresistenten Bakterien können mit bekannten Methoden aus Patienten oder aus Krankenhäusern isoliert werden, bei denen Antibiotikaresistenz festgestellt wurde. Die anderen genannten Bakterienarten können aufgrund ihres Art- und Gattungsnamens leicht von einem Fachmann isoliert werden oder aus einer Stammsammlung angefordert werden.

### Ergebnisse

In vitro Wirksamkeit von 1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)pyridon gegenüber aeroben Bakterien

| Gram-positive Stämme  | n = | MHK (µg/ml)<br>(n =)                   |
|---|-----|--|
| <i>Staphylococcus aureus</i>                                    | 20  | 64                                     |
| <i>S. aureus</i> , methicillin-resistente, MRSA                 | 19  | 64                                     |
| <i>S. aureus</i> , ofloxacin-resistent, OFX <sup>r</sup>        | 16  | 64 <sub>(8)</sub> , 128 <sub>(8)</sub> |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>                               | 20  | 128                                    |
| <i>S. epidermidis</i> , methicillin-resistent, MRSE             | 2   | 64                                     |
| <i>S. epidermidis</i> , ofloxacin-resistent, OFX <sup>r</sup>   | 4   | 64                                     |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>                                   | 20  | 64                                     |
| <i>Strept. faecalis</i>   | 3   | 64 <sub>(1)</sub> , 128 <sub>(2)</sub> |
| <i>Strept. faecium</i>  | 1   | 128                                    |
| <i>Strept. faecium</i> , vancomycin-resistent, VAN <sup>r</sup> | 1   | 32                                     |
| <i>Strept. durans</i>   | 10  | 64 <sub>(4)</sub> , 128 <sub>(6)</sub> |
| <i>Strept. equisimilis</i>                                      | 1   | 128                                    |
| <i>Strept. agalactiae</i>                                       | 9   | 128                                    |
| Gram-negative Stämme  |     |  |
| <i>Proteus vulgaris</i>   | 3   | 32 <sub>(1)</sub> , 64 <sub>(2)</sub>  |

| Gram-positive Stämme   | n = | MHK (µg/ml)<br>(n =)                   |
|------------------------|-----|--|
| Enterobacter aerogenes | 1   | 128                                    |
| Enterobacter cloacae   | 1   | 128                                    |
| Escherichia coli       | 3   | 64                                     |
| Klebsiella pneumoniae  | 2   | 64 <sub>(1)</sub> , 128 <sub>(1)</sub> |
| Pseudomonas aeruginosa | 5   | 128                                    |

n = Anzahl der untersuchten Stämme; die in der Klammer genannte Zahl gibt die getesteten Stämme an bei der die genannte MHK ermittelt wurde.

In vitro Wirksamkeit von 1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)pyridon gegenüber anaeroben Bakterien

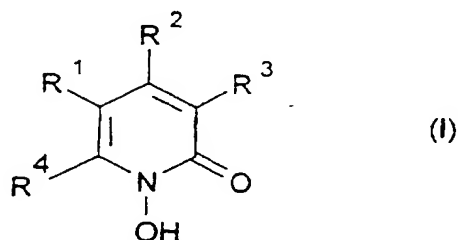
(die Prüfung wurde im Agarverdünnungstest mit Wilkins-Chalgren-Agar (Oxoid) durchgeführt).

| Bakterienbezeichnung    |                 | MHK<br>(µg/ml) |
|-------------------------|-----------------|----------------|
| Propionibacterium acnes | Stamm 6919      | 32,0           |
| "                       | Stamm 6922      | 32,0           |
| "                       | Stamm 15549     | 32,0           |
| "                       | Stamm DSM 20458 | 32,0           |

Alle geprüften Bakterienstämme werden- ohne Ausnahme - in einem sehr engen Konzentrationsbereich von 1-Hydroxy-2-pyridonen im Wachstum gehemmt. Dies gilt auch für Stämme, die gegen Antibiotika wie Methicillin, Ofloxacin und Vancomycin therapieresistent sind.

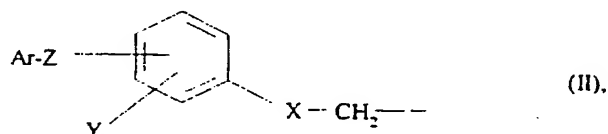
## Patentansprüche:

1. Die Verwendung von 1-Hydroxy-2-pyridon der Formel I



worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup>, die gleich oder verschieden sind, Wasserstoffatom oder Alkyl mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, und

R<sup>4</sup> einen gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 6 bis 9 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel II bedeutet



wobei

- X S oder O bedeutet,
- Y Wasserstoffatom oder bis zu 2 Halogenatome wie Chlor und/oder Brom bedeutet,
- Z eine Einfachbindung oder die zweiwertigen Reste O, S, -CR<sup>2</sup>- (R = H oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl) oder andere zweiwertige Reste mit 2 - 10 kettenförmig verknüpften C- und gegebenenfalls O- und/oder S-Atomen, wobei - wenn die Reste 2 oder mehr

O- und/oder S-Atome enthalten - letztere durch mindestens 2 C-Atome voneinander getrennt sein müssen und wobei 2 benachbarte C-Atome auch durch eine Doppelbindung miteinander verknüpft sein können und die freien Valenzen der C-Atome durch H und/oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylgruppen abgesättigt sind, bedeutet,

Ar ein aromatisches Ringsystem mit bis zu zwei Ringen, das durch bis zu drei Reste aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Methoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert sein kann, bedeutet,

zur Herstellung eines Arzneimittels zur topischen Behandlung von Hautinfektionen, die durch Pilze und Bakterien verursacht werden.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung der Formel I einsetzt, worin Ar ein bicyclisches System darstellt, das sich vom Biphenyl, Diphenylalkan oder Diphenylether ableitet.
3. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der Formel I in der Position R<sup>4</sup> einen Cyclohexylrest enthält.
4. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der Formel I in der Position R<sup>4</sup> einen Octylrest der Formel -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> enthält.



5. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man  
1-Hydroxy-4-methyl-6-[4-(4-chlorphenoxy)-phenoxy-methyl]-2-(1H)pyridon, 1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2-(1H)pyridon oder  
1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2-(1H)pyridon einsetzt.
6. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur  
topischen Behandlung von Hautinfektionen, die durch Gram positive  
und/oder Gram negative Mikroorganismen, insbesondere solche die auf  
der Hautoberfläche von Menschen oder Tieren wachsen können,  
verursacht werden.
7. Verwendung gemäß Anspruch 6 zur topischen Behandlung von  
Hautinfektionen, die durch hautpathogene Bakterien aus einer oder  
mehreren der Gattungen Staphylokokken, Streptokokken, Proteus,  
Corynebakterien und Propionibakterien verursacht werden oder die  
durch andere aerob oder anaerob wachsende Bakterien wie Escherichia  
coli, Enterokokken, Pseudomonas oder Klebsiellen verursacht werden.
8. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7,  
dadurch gekennzeichnet, daß bakterielle Hautinfektionen behandelt  
werden, die durch Antibiotika resistente Bakterien verursacht werden.
9. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8,  
dadurch gekennzeichnet, daß Akne, Rosacea oder Erythrasma  
behandelt wird.

10. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von bakterielle Hautinfektionen, die durch Antibiotika resistente Bakterien verursacht werden.
11. Verwendung gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß Akne, Rosacea oder Erythrasma behandelt wird.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int: on Application No

PCT/EP 97/05069

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61K31/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|----------|---|-----------------------|
| X        | DE 31 40 954 A (HEOCHST AG) 5 May 1983<br>see the whole document<br>---   | 1,3-7,9               |
| X        | EP 0 218 410 A (BEECHAM GROUP PLC) 15<br>April 1987<br>see the whole document<br>---  | 1,3-7,9               |
| X        | GB 2 208 149 A (L'OREAL) 8 March 1989<br>see abstract<br>see page 3, line 5 - line 12<br>see page 4<br>see page 5, line 1 - line 12<br>see page 9, line 24 - line 25<br>see claims 17,20<br>--- | 1,3-5,9               |
| X        | FR 2 685 638 A (LABORATOIRES BIORGA) 2<br>July 1993<br>see the whole document<br>---  | 1,3-7,9               |
| -/--     |   |                       |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"8" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 January 1998

Date of mailing of the international search report

30/01/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gac, G

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Original Application No

PCT/EP 97/05069

## C./Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No |
|----------|--|----------------------|
| X        | EP 0 680 745 A (L'OREAL) 8 November 1995<br>see the whole document<br>---  | 1,3-5                |
| X        | HÄNEL: "A comparison of bifonazole and<br>ciclopiroxolamine : in-vitro, animal and<br>clinical studies"<br>MYCOSES,<br>vol. 31, no. 12, 1988,<br>pages 632-640, XP002052266<br>see the whole document<br>--- | 1,3,5                |
| A        | WO 96 13247 A (TRISTATA) 9 May 1996<br>see abstract<br>see page 9, line 15<br>---  | 9                    |
| X        | EP 0 646 369 A (HOECHST AG) 5 April 1995<br>siehe das ganze Dokument, insbesondere<br>Seite 2<br>---   | 1,2,5                |
| X        | EP 0 649 660 A (HOECHST AG) 26 April 1995<br>see abstract<br>see page 5, line 20<br>-----  | 1,2,5                |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/05069

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s)   | Publication<br>date  |
|---|---------------------|--|--|
| DE 3140954 A                              | 05-05-83            | NONE   |  |
| EP 218410 A                               | 15-04-87            | AU 6351186 A<br>GB 2181051 A<br>US 4762847 A   | 09-04-87<br>15-04-87<br>09-08-88                                     |
| GB 2208149 A                              | 08-03-89            | LU 86945 A<br>BE 1002690 A<br>CH 674930 A<br>FR 2618072 A                                    | 08-03-89<br>07-05-91<br>15-08-90<br>20-01-89                         |
| FR 2685638 A                              | 02-07-93            | NONE   |  |
| EP 680745 A                               | 08-11-95            | FR 2719481 A<br>BR 9501654 A<br>CA 2148651 A<br>CN 1112825 A<br>JP 8053329 A<br>US 5650145 A | 10-11-95<br>05-03-96<br>06-11-95<br>06-12-95<br>27-02-96<br>22-07-97 |
| WO 9613247 A                              | 09-05-96            | US 5641475 A<br>AU 3971695 A<br>EP 0789553 A   | 24-06-97<br>23-05-96<br>20-08-97                                     |
| EP 646369 A                               | 05-04-95            | DE 4333893 A<br>BR 9403975 A<br>CA 2133631 A<br>CN 1106651 A<br>JP 7187968 A<br>US 5494658 A | 06-04-95<br>13-06-95<br>06-04-95<br>16-08-95<br>25-07-95<br>27-02-96 |
| EP 649660 A                               | 26-04-95            | DE 4336434 A<br>CA 2134293 A<br>JP 7187995 A   | 27-04-95<br>27-04-95<br>25-07-95                                     |

# INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/05069

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 A61K31/44

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile  | Betr. Anspruch Nr. |
|-----------|---|--------------------|
| X         | DE 31 40 954 A (HEOCHST AG) 5.Mai 1983<br>siehe das ganze Dokument  | 1,3-7,9            |
| X         | EP 0 218 410 A (BEECHAM GROUP PLC)<br>15.April 1987<br>siehe das ganze Dokument   | 1,3-7,9            |
| X         | GB 2 208 149 A (L'OREAL) 8.März 1989<br>siehe Zusammenfassung<br>siehe Seite 3, Zeile 5 - Zeile 12<br>siehe Seite 4<br>siehe Seite 5, Zeile 1 - Zeile 12<br>siehe Seite 9, Zeile 24 - Zeile 25<br>siehe Ansprüche 17,20 | 1,3-5,9            |
| X         | FR 2 685 638 A (LABORATOIRES BIORGA)<br>2.Juli 1993<br>siehe das ganze Dokument   | 1,3-7,9            |

-/--

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15. Januar 1998

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

30/01/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Gac, G

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile  | Betr. Anspruch Nr. |
|-----------|---|--------------------|
| X         | EP 0 680 745 A (L'OREAL) 8.November 1995<br>siehe das ganze Dokument<br>----  | 1,3-5              |
| X         | HÄNEL: "A comparison of bifonazole and<br>ciclopiroxolamine : in-vitro, animal and<br>clinical studies"<br>MYCOSES,<br>Bd. 31, Nr. 12, 1988,<br>Seiten 632-640, XP002052266<br>siehe das ganze Dokument<br>---- | 1,3,5              |
| A         | WO 96 13247 A (TRISTATA) 9.Mai 1996<br>siehe Zusammenfassung<br>siehe Seite 9, Zeile 15<br>----   | 9                  |
| X         | EP 0 646 369 A (HOECHST AG) 5.April 1995<br>siehe das ganze Dokument, insbesondere<br>Seite 2<br>----   | 1,2,5              |
| X         | EP 0 649 660 A (HOECHST AG) 26.April 1995<br>siehe Zusammenfassung<br>siehe Seite 5, Zeile 20<br>-----  | 1,2,5              |

# INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/05069

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentedokument | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|---|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| DE 3140954 A  | 05-05-83                      | KEINE                             |                               |
| EP 218410 A   | 15-04-87                      | AU 6351186 A                      | 09-04-87                      |
|   |                               | GB 2181051 A                      | 15-04-87                      |
|   |                               | US 4762847 A                      | 09-08-88                      |
| GB 2208149 A  | 08-03-89                      | LU 86945 A                        | 08-03-89                      |
|   |                               | BE 1002690 A                      | 07-05-91                      |
|   |                               | CH 674930 A                       | 15-08-90                      |
|   |                               | FR 2618072 A                      | 20-01-89                      |
| FR 2685638 A  | 02-07-93                      | KEINE                             |                               |
| EP 680745 A   | 08-11-95                      | FR 2719481 A                      | 10-11-95                      |
|   |                               | BR 9501654 A                      | 05-03-96                      |
|   |                               | CA 2148651 A                      | 06-11-95                      |
|   |                               | CN 1112825 A                      | 06-12-95                      |
|   |                               | JP 8053329 A                      | 27-02-96                      |
|   |                               | US 5650145 A                      | 22-07-97                      |
| WO 9613247 A  | 09-05-96                      | US 5641475 A                      | 24-06-97                      |
|   |                               | AU 3971695 A                      | 23-05-96                      |
|   |                               | EP 0789553 A                      | 20-08-97                      |
| EP 646369 A   | 05-04-95                      | DE 4333893 A                      | 06-04-95                      |
|   |                               | BR 9403975 A                      | 13-06-95                      |
|   |                               | CA 2133631 A                      | 06-04-95                      |
|   |                               | CN 1106651 A                      | 16-08-95                      |
|   |                               | JP 7187968 A                      | 25-07-95                      |
|   |                               | US 5494658 A                      | 27-02-96                      |
| EP 649660 A   | 26-04-95                      | DE 4336434 A                      | 27-04-95                      |
|   |                               | CA 2134293 A                      | 27-04-95                      |
|   |                               | JP 7187995 A                      | 25-07-95                      |